U N I V E R S I T E D E R E I M S

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

ANNEE 1970 N° 4

T H E S E

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Georges NOIZET

Né le 4 Février 1939 au HAVRE (Seine Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 8 AVRIL 1970

CONTRIBUTION A L'ETUDE ET AU DAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES BRONCHO-PNEUMOPATHIES NON BACTERIENNES OBSERVEES DANS UN SERVICE HOSPITALIER DE MEDECINE GENERALE

PRESIDENT : M. DROPSY, Professeur

-°-

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS — M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS — M. L. VILDE

Professeurs honoraires — M.M. A. JACQUINET, M. LEULIER, R. LEFEVRE.

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

M.M.

M. AUROUSSEAU	Pharmacodynamie
J. BASTIEN	Clinique chirurgicale
J. BOREL	Biochimie médicale
G. DROPSY	Bactério-parasito-virologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD	Pathologie expérimentale
H. EZES	Clinique obstétricale
M. FANDRE	Clinique de Pédiatrie et de puériculture
J. GARDENT	Chimie organique
H. GEOFFROY	Pathologie médicale
J. LE MEN	Pharmacie chimique
J. LEVY	Pharmacie galénique
P. QUEREUX	Anatomie
M. QUIRIN	Matière médicale
J. VALEYRE	Biophysique médicale
L. VILDE	Clinique médicale
D. ZAGURY	Histologie-embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

M.M.

T. CAULET	Anatomie pathologique
R. NATAF	Ophtalmologie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M.

G. BOFFA	Biochimie médicale
H. CHOISY	Pharmacologie
R. DOURIS	Physique
J. DUCHENNE	Microbiologie
P. GAUGE	Physiologie
Y. GERARD	Chirurgie générale
G. PETITMAIRE	Hygiène, médecine prévent. et médecine du trav.
J. RISTELHUEBER	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

M.M.

M. JACQUET	Anatomie Pathologique
R. LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M.

J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
J. CLAUDE	Toxicologie
R. COFFIN	Pédiatrie
J. GOUGEON	Médecine générale
M. HARDEL	Cardiologie
G. LEDOUBLE	Chimie minérale
M. LEUTRENEGGER	Médecine générale
J. MORICE	Neuro-psychiatrie
Melle L. OLIVIER	Pharmacie galénique
O. PASCALIS	Neuro-psychiatrie
J. RENDOING	Anesthésiologie
J. RIVES	Chirurgie générale
M. SEGAL	Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté	M. R. DOHAIN
Bibliothécaire	Mme J. PITHOIS

Par délibération en date du 9 Février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0027

A Monsieur le Professeur DROPSY

Professeur titulaire de chaire de Parasitologie et Bactériologie

Chef de service du laboratoire de Biologie - virologie Parasitologie au C.H.U. de REIMS.

En témoignage de notre respect et de notre gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait de bien vouloir accepter la présidence de notre Thèse.

A Monsieur le Docteur Jacques BOY

Maître de Conférence Agrégé d'Hematologie
Médecin Biologiste des Hopitaux de REIMS
Directeur du Centre de transfusion sanguine de REIMS

Pour la bienveillante sollicitude et
l'enseignement qu'il nous a prodigués,
en témoignage de notre reconnaissance
et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le docteur Max SEGAL

Maître de conférence agrégé d'électroradiologie
Electroradiologiste des Hopitaux
Chef de Service

Il nous a appris les difficultés
de la radiologie et nous assista
toujours avec bienveillance.
Qu'il trouve ici le témoignage de
notre reconnaissance et de notre
respectueux dévouement.

A Monsieur le docteur Marc LEUTENEGGER

Maître de conférence agrégé de pathologie médicale
Médecin des Hopitaux
Chef de Service

Pour la bienveillance avec laquelle il nous a assistés.
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le docteur Julien MORICE

Maître de conférence agrégé de Neurologie et Pyschiatrie
Médecin des Hopitaux
Chef de Service

Son enseignement et sa sollicitude
nous ont également marqué.
Qu'il reçoive tous nos remerciements
et notre respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur GERMAIN

Chef du Service de Médecine - Maladies Infectieuses de REIMS

Pour la bienveillante sollicitude et l'enseignement formateur qu'il nous a prodigués dans son service.

Il nous a inspiré le sujet de cette Thèse, son aide et ses conseils nous ont permis de mener à bien notre travail.

Qu'il reçoive l'expression de notre reconnaissance et de nos sentiments amicaux et respectueux.

A nos Maîtres : Médecins, Chirurgiens, Spécialistes des Hopitaux de REIMS

qui, au cours de nos années d'externat nous ont dispensé leur enseignement,

A nos Professeurs de l'Ecole de Médecine de REIMS

qu'ils trouvent ici toute notre sincère reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE ET AU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES BRONCHO-PNEUMOPATHIES NON BACTERIENNES OBSERVEES DANS UN SERVICE HOSPITALIER DE MEDECINE GENERALE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

I - ENTITE ANTOMO-CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.

Nous commencerons par définir ce terme de "broncho-pneumopathie non bactérienne" sur trois plans, étiologique, clinico-radiologique et anatomo-pathologique.

- Sur le plan étiologique, ceci revient à définir les agents responsables. Aussi doit-on exclure : les agents bactériens, les mycoses, les agents physiques et chimiques et les maladies générales pouvant réaliser des tableaux de broncho-pneumopathies. Les responsables sont les virus vrais et les agents corpusculaires non bactériens, c'est-à-dire les "virus basophiles" : miyagawellas, les rickettsies et le mycoplasma Pneumoniae ou agent d'Eaton qui appartient au groupe des PPLO (Peripneumonia like organism) et se rapproche de ce fait des bactéries (10). Ces agents corpusculaires non bactériens, qui donnent un tableau clinique analogue à celui des virus vrais, ont en commun avec les pneumopathies bactériennes leur sensibilité à certains antibiotiques, ce qui constitue un caractère différentiel important pour le clinicien (32).

- Sur le plan clinique, les pneumopathies non bactériennes s'individualisent par un début rapide mais progressif, par la prédominance des signes généraux intenses par rapport aux manifestations pulmonaires physiques et fonctionnelles, qui sont souvent au second plan (25). Le contraste, entre la discrétion des manifestations pulmonaires physiques et fonctionnelles et l'importance des images radiologiques avec leur aspect particulier, a contribué à l'isolement de ce syndrome.

La notion d'épidémicité vient s'ajouter pour une part non négligeable à ce syndrome.

- Sur le plan anatomo-pathologique [36] [42].

Les études histologiques ont permis de mettre en évidence la réalité de la "broncho-pneumopathie". Les lésions pathologiques intéressent essentiellement l'appareil bronchique et bronchiolaire et le tissu interstitiel du parenchyme pulmonaire avec un peu d'exsudation intra-alvéolaire. L'infiltration cellulaire est à prédominance lympho-histiocytaire.

II - FREQUENCE ACTUELLE DES PNEUMOPATHIES NON BACTERIENNES.

Depuis une dizaine d'années cette notion de broncho-pneumopathie non bactérienne s'est imposée tant par son individualisation nosologique que par sa fréquence. Elles constituent, et de loin, la forme la plus commune des pneumopathies aiguës [25].

Selon EVANS [16] à l'heure actuelle moins de 10 % seulement des affections du tractus respiratoire sont d'origine bactérienne. Les virus et agents corpusculaires non bactériens se trouvent donc les premiers suspects d'être à l'origine de ces affections.

Si en 1953 C.M. STUART HARRIS [37] dans son livre "Influenzas and other virus infections of the respiratory tract" soulignait que la majorité des agents des maladies respiratoires restait à découvrir, depuis, de très nombreuses recherches ont été consacrées à ces agents, et, actuellement, c'est plus d'une centaine de virus différents qui sont connus comme susceptibles de déclencher des maladies respiratoires.

La fréquence relative diffère toutefois selon les modalités de recrutement comme le montrent les chiffres suivants, indiquant le pourcentage des broncho-pneumopathies non bactériennes par rapport à celui des pneumopathies aiguës

- Hôpital de Bicêtre : 34 % [2]
- EVANS à l'Université de Wisconsin : 95 % [17]
- PETITJEAN et Coll., 1961 : 80 % [32]

C H A P I T R E I

LES AGENTS RESPONSABLES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous étudierons successivement la structure des virus vrais, puis des agents non viraux non bactériens, en essayant d'établir une classification biologique ou clinique.

I - LES VIRUS VRAIS (18, 27, 22, 5, 20, 33)

Les virus sont des agents infectieux et antigéniques très bien définis.

Ce sont des particules ayant une structure organisée, composées par deux sortes de molécules :

- L'une interne : l'acide nucléique viral soit ARN soit ADN, support des caractères génétiques et du pouvoir infectieux. Si on parvient à l'isoler de la particule sans le dénaturer et à le faire pénétrer dans le cytoplasma d'une cellule, il induira la formation de virions complets.

- L'autre externe : la protéine virale ou capside, associée à des lipides ou des polysaccharides, support des caractères morphologiques et du pouvoir antigénique.

Le virus, contrairement aux bactéries, ne possédant pas d'informations génétiques pour la synthèse des métabolites essentiels, ni pour la formation de liaisons à haut potentiel d'énergie nécessaires à ces synthèses, ne peut se reproduire par division, mais en déviant à son profit le métabolisme de la cellule où il a pénétré, en détournant les synthèses enzymatiques de la cellule au profit de sa multiplication.

Le virus est donc un parasite absolu de la cellule hôte qu'il infecte. C'est ce mécanisme qui le met à l'abri de l'activité des antibiotiques.

Les virus constituent un monde bien défini, unique au sein des micro-organismes, distinct et sans transition avec les bactéries ou les protozoaires.

Le caractère de filtrabilité n'est plus valable; mycoplasma, rickettsies et miyagawelles souvent étudiés à côté des virus ont une structure et des propriétés biologiques semblables aux bactéries, ce qui va de pair avec leur sensibilité aux antibiotiques.

La définition des virus étant fondée sur leur nature biologique, la classification ne tiendra plus compte ni de l'hôte, ni du syndrome clinique qu'un virus produit en l'infectant, mais seulement de sa structure et de sa morphologie.

A - Classification biologique.

Elle se fait selon :

1°) La nature de l'acide nucléique, puis selon la symétrie.

2°) L'existence ou non d'une enveloppe.

3°) Le nombre des capsomères pour les virus cubiques.
Le diamètre de l'hélice pour les virus hélicoïdaux.

Cette classification figure dans le tableau I.

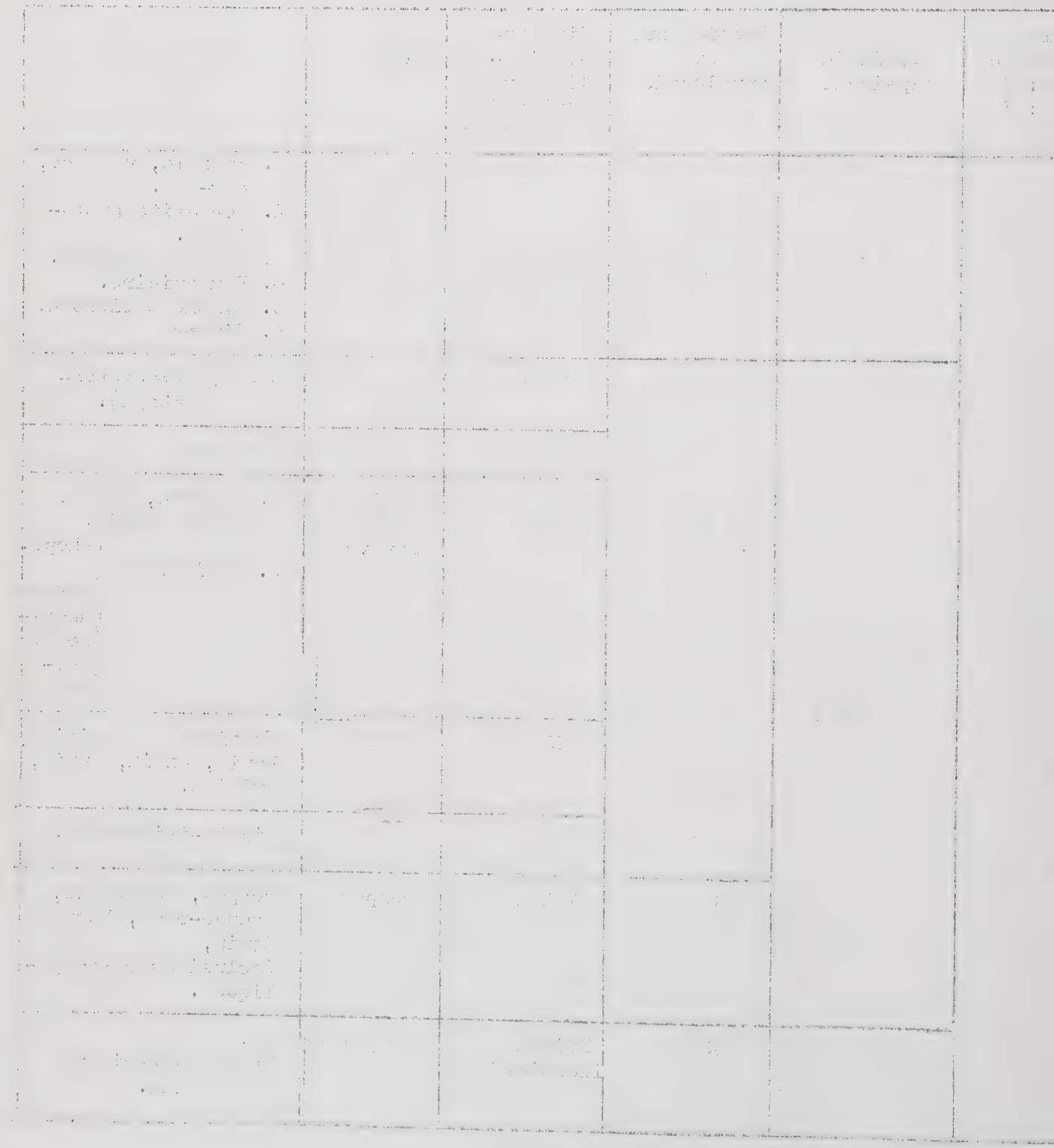
B - Classification clinique.

A côté de la classification biologique, il est nécessaire pour le médecin clinicien, de pouvoir se référer à la classification clinique classique (tableau II) dans laquelle nous ne retiendrons que les virus à tropisme sinon exclusif, du moins sélectif pour le tractus respiratoire.

T A B L E A U I

de lque : D : R	Symétrie capsidale	Capside nue ou enveloppée	Diamètre de l'hélice ou nombre de capsomères	Groupe	V I R U S
	H (1)	E (4)	90-100 Å	Pox	1. Variole, vaccine, cow-pox. 2. Dermatite pustuleuse. 3. Pox des ongulés. 4. Pox aviaire. 5. Myxome = fibrome. 6. Divers.
	C (2)	N (5)	12 c		O X 174 (Bactériophage).
			32 c		K du rat.
			42 c	Schizo ou Papova	1. Polyome, SV 40, K de la souris. 2. Papillomes (Shope. (Verruc (humai- (ne et (ani- (male
			252 c	Adeno	Humains simien, bovin, canin, murin, aviaire.
			812 c		Tipula-iridescens.
		E	162 c	Herpès	Herpès, varicelle, pseudo-rage, herpès équin, Inclusions cytomégaliques.
	B (3)	N	Prisme icosaèdre	Urophages	T_2. Phage du Bacillus mégaterium.

... / ...



e que D R	Symétrie capsidale	capside nue ou enveloppée	Diamètre de l'hélice ou nombre de capsomères	Groupe	V I R U S
	H	N	100-130 A		1. Mosaïque du trèfle blanc. 2. X de la pomme de terre. 3. F de la pomme de terre. 4. Striure du pois et du blé.
			170-200 A		1. Mosaïque du tabac. 2. 3 du concombre.
			250 A		Mosaïque de la striure de l'orge.
		E	90 A	Myxo I	1. Influenza A.B.C. 2. Rage. 3. Virus de la drosophile de l'Héritier.
			180 A	Myxo II	1. Oreillons. 2. Para-influenza 1, 2, 3, 4. 3. Newcastle. 4. Rougeole, peste bovine. 5. Maladie de Carré. 6. Respiratoire syncitial.
	C	N	32 c	Entéro	1. Mosaïque jaune du navet. 2. Polio. 3. Coxsackie. 4. Echo. 5. Rhino. 6. E.M.C.
			60 c		Rabougrissement buissonneux.
			92 c	Réo	1. Tumeur des blessures. 2. Réo 1, 2, 3.
		E	?	Arbo	Arbo.

) H : Symétrie hélicoïdale.
) C : Symétrie cubique.
) B : Symétrie double hélicoïdale et cubique.

(4) E : Enveloppe.
(5) N : Virus nu, sans enveloppe.

T A B L E A U I :

CLASSIFICATION

I - Broncho-Pneumopathies à virus vrais
(non sensibles aux antibiotiques).

A) Exclusivement ou principalement respiratoires :

1°) Myxovirus : Virus de la grippe A B C (R. de Hirst positive).
Virus parainfluenzaé 1 2 3 4 (50 % des laryngo-trachéo-bronchites de l'enfant) surtout automne et hiver.

2°) Picornavirus : (de Pico, abv. de Picolo, et de RNA (Ribonucléique acide).

Adénovirus ou virus APC : Type 1 à 7, 14, 21 (Pharyngite + Conjonctivite et parfois Rash. Enfant surtout).
Entérovirus : Coxsackie A (surtout été)
Coxsackie 21
Virus ECHO (Entéritique Cytopathogène humain orphelin - Types 7, 11, 20, 28, 29 à 32).
Rhino-virus : une trentaine (affections rhino-pharyngées banales).

3°) Réovirus : Type 1, 2, 3 (Respiratoire Entéritique Orphelin).

4°) Virus Respiratoire Syncitial ou virus CCA : (Chimpanzé coryza agent).
(surtout enfant 1er âge).
(13 % des pneumopathies).

II - LES AGENTS NON VIRAUX NON BACTERIENS.(11,30,28,13,14,15,7)

Ceux-ci, s'ils ont des caractères communs avec les virus ou les bactéries, en diffèrent par la présence simultanée dans leur molécule des deux acides nucléiques, ADN et ARN. C'est là le critère biologique de différenciation : "être virus, c'est ne posséder qu'un seul type d'acide nucléique" (LWOFF).

A - Classification biologique.

1°) Les gros virus ou virus basophiles représentent un groupe intermédiaire entre Rickettsies et virus : c'est le groupe des miyagawanelles respiratoires ou chlamydozacaes qui groupent deux agents pathogènes pour l'homme : Ornithose et Psittacoses.

- Ils ne peuvent cultiver que dans des cellules vivantes.
- Ils sont sensibles à certains antibiotiques : tétracycline - chloramphenicol.

2°) Les Rickettsies.

Parmi les trois sous-groupes de Rickettsies

a) Rielsettsia (R. PROWASAKI-MOSERI et TSUTSU GAMUSHI)

b) Dermacentroxemus (R. RICKETTSI et CONORI).

c) Coxiella Burnettii.

Seul Coxiella Burnettii agent de la fièvre Q nous intéresse pour son tropisme pulmonaire.

- Elle ne peut cultiver que dans des cellules vivantes.
- Elle est sensible à certains antibiotiques : tétracycline et chloramphenicol en particulier.

3°) L'agent d'Eaton ou Mycoplasma Pneumoniae.

Agent des pneumopathies atypiques, il jouit d'une position particulière. Découvert en 1944 par EATON il a longtemps été pris pour un virus.

Un doute commence à naître lorsque Eaton lui-même montra en 1950 que cet agent était sensible à l'auréomycine et au chloramphenicol.

Sa culture réussie sur milieu gélosé sans cellule dn 1961, par CHANOCK et HAYFLICK (7), a amené à classer l'agent d'Eaton dans la famille des Mycoplasmatacae, qui groupe aujourd'hui de nombreux agents, aussi bien humains qu'animaux, englobés il y a quelques années sous le nom de Mycoplasma Pneumoniae.

- Il peut se reproduire sur des milieux non vivants.
- Il est sensible à certains antibiotiques en particulier aux tétracyclines, à la Kanamycine et l'erythromycine.

B - Classification clinique :

1 - Chlamydozacae Miyagawelles

Prédominance respiratoire
- Psittacose (Psittacidés)
- Ornithose (Pigeons)
- Pneumonie Atypique Humaine
- Souche SF virus Illinois

2 - Rickettsiaces.

Coxellia Burnettii (Fièvre Q)

3 - Mycoplasma Pneumoniae.

Agent d'Eaton : Pneumonie Atypique Primitive.

C H A P I T R E II

CRITERES DIAGNOSTIQUES

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Il s'agit de définir les critères qui permettront de retenir comme diagnostic certain devant une affection pulmonaire le plus souvent aiguë, celui de broncho-pneumopathie non bactérienne.

Ils seront, dans un premier temps, cliniques et radiologiques ayant surtout une valeur de suspicion, qui se trouvera infirmée ou confirmée par la positivité des tests biologiques qui ont une valeur quasiment absolue quand ils sont pratiqués suivant un protocole strict. La biologie permettant d'isoler ou de déceler la présence de l'agent responsable.

I - CRITERES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES.

Il faudra exiger :

- Une image radiologique pulmonaire anormale avec réversibilité totale contrôlée, ce qui exclut les pneumopathies suppurées.

- La prépondérance de l'atteinte purement pulmonaire, ce qui exclut les affections pleurales aiguës primitives.

- L'absence dans l'expectoration ou le tubage de bacilles de KOCH, mais aussi de mycoses, de flore à germes dominants dans le prélèvement primitif.

- L'absence d'affections organiques antérieures des bronches, qui néanmoins peuvent être révélées à cette occasion.

- La réversibilité totale des signes parenchymateux cliniques et radiologiques ; parfois même il sera nécessaire de recourir à l'endoscopie pour éliminer le cancer bronchique et reconnaître les formes pseudo-néoplasiques.

Il ne faut pas oublier, qu'un des facteurs les plus importants de suspicion, demeure celui d'épidémie locale ou mieux de pandémie.

Ces critères cliniques et radiologiques sont donc beaucoup plus assurés dans l'exclusion que dans l'affirmation, rôle qui revient à la biologie.

II - CRITERES BIOLOGIQUES.

Les critères cliniques étant satisfaits et la suspicion étant jetée, il s'agit de la préciser. Affirmer l'étiologie d'une pneumopathie atypique n'est en général possible qu'à l'aide d'études biologiques et sérologiques précises, effectuées par des laboratoires spécialisés, après prélèvements réalisés dans des conditions rigoureuses.

On se trouve en présence de deux méthodes : l'une directe, l'autre indirecte.

1°) Méthode directe.

C'est l'isolement du virus à partir des sécrétions rhinopharyngées ou des produits d'expectoration. L'isolement acquis, il est alors facile de le caractériser. Mais, pour affirmer son caractère pathogène, il faudra s'assurer de l'ascension du taux des anticorps chez l'infecté, et confronter les signes cliniques pour s'assurer qu'il est bien le responsable de la maladie et qu'il ne s'agit pas d'un virus saprophyte ou surinfectant.

2°) Méthodes indirectes.

Ce sont les réactions sérologiques qui titrent le taux des anticorps au cours de l'évolution de la maladie. Il est nécessaire de faire un titrage des anticorps précoce et tardif. Parfois, cependant, on peut se contenter de ce dernier seulement. Le titrage ser fera sur deux sérums à 15-20 jours d'intervalle. Seule l'ascension de leur taux d'une manière significative, de 1 à 4, prouve que l'infection est récente.

En effet les anticorps présents dans le sérum sanguin reflètent fidèlement la réponse immunologique intra-cellulaire. Les anticorps ont cependant des propriétés variables qui nécessitent autant de réactions particulières :

- Fixation du complément.
- Neutralisation de l'action cyto-pathogène et du pouvoir hemagglutinant.

- Agglutination des virus.

L'éventail des réactions sérologiques nécessaires à la détection étiologique est donc très large comme le prouve le tableau emprunté à LE QUANG SANG [26] (Tableau III).

Des techniques plus simples et plus rapides [35] sont actuellement en cours d'étude. Elles utilisent un cyto-diagnostic.:

- Soit en décelant des cellules monoculéées, ou des inclusions dans les cellules épithéliales.
- Soit surtout en recherchant l'agent pathogène par la technique des anticorps fluorescents [24].

TABLEAU III

Principaux procédés actuels de diagnostic biologique des pneumopathies virales

	Isolement du virus			Epreuves sérologiques				
Agents pathogènes	Inoculation à l'animal	Inoculation à l'œuf de poule embryonné	Culture cellulaire (rein de singe, etc.)	fixation du complément	Séro-neutralisation	Inhibition de l'hémagglutination	Immuno-fluorescence	Agglutination
Myxovirus influenzae (grippe)	+ (furet)	+++	++	+++ (type)	+	+++ (souche) (Lac. de Hirst)	+	
Mixovirus para-influenzae	±	+	+++	+++ (type)	+	++ (souche)		
Adénovirus (A.P.C., A.R.D.)	±		+++	++ (groupe)	+	++ (type)		
Virus respiratoire syncitial			+++	+++	+			
Myagawanella (ornithose-psittacose)	± (souris)	++		+++ (groupe)				
Rickettsia burneti (fièvre Q)	± (cobaye)	±		+++		±		++
Agent Mator (pneumonie atypique à agglutinines froides)		+	+				Anticorps fluorescents	Agglutinines froides Agglutinines streptococciques

+++ Méthode la plus employée.
++ Méthode moins courante.
+ Méthode peu courante.
± Méthode peu recommandée.

C H A P I T R E II

LES [illegible]HO-PNEUMOPATHIES NON BACTERIENNES

Comme le souligne TURIAF (39) les pneumopathies atypiques ne sont pas autre chose que des "pneumopathies batardes" d'autrefois, que les progrès de la médecine ont permis de mieux caractériser au point de vue clinique, radiologique, biologique et histologique.

I - RAPPEL HISTORIQUE SUR LE VIRUS DE LA GRIPPE.

L'histoire du virus grippal commence en 1918 où DUJARRIC de la RIVIERE (12) avait établi par des expériences sur l'homme, dont lui-même, que cette maladie était due à un virus filtrable. NICOLLE et LEBAILLY réussirent la transmission de la grippe par l'injection de filtrat d'expectoration sur des volontaires et sur le singe.

Le virus grippal fut isolé en 1933 par SMITH ANDREWES et LAIDLAW au moyen de l'inoculation au furêt.

On sait maintenant qu'il existe en fait plusieurs virus grippaux qu'on peut répartir en trois types principaux A, B et C. A et B étant les plus fréquents.

Les virus grippaux sont de formes sphérique, mesurant 80 à 100 millimicrons. Ils sont différenciés entre eux par leurs propriétés sérologiques, c'est-à-dire par les anticorps qu'ils produisent chez les animaux inoculés, ce qui permet de mettre en évidence des types multiples et aussi des sous-types.

C'est ce qui s'est passé pour les virus grippaux. A côté du virus A trouvé souvent entre 1936 et 1943 sont venus prendre place les virus A_1 et A_2 responsables de grippes endémiques.

Mais, surtout, il a été montré que les propriétés antigéniques de ces virus étaient instables, source de difficultés dans la fabrication des vaccins antigrippaux.

II - CLINIQUE DE LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE NON BACTERIENNE.

Nous décrirons le tableau réalisé par une atteinte grippale avec manifestation broncho-pulmonaire, celle-ci pouvant être considérée comme une complication précoce de l'atteinte rhinopharyngée.

Nous nous trouverons donc en présence de la symptomatologie de la grippe "simple" avec laquelle viendra s'intriquer celle de la broncho-pneumopathie virale.

A - Mode de début.

Classiquement, après une incubation silencieuse de deux à cinq jours, la symptomatologie de la grippe simple tient en trois points principaux :

- Un début brutal.
- De la fièvre.
- Des douleurs.

Le début est remarquable sinon par sa brutalité du moins par sa soudaineté. Le malade est atteint en même temps par :

- De la fièvre, la température s'élevant à 39-40°C et même davantage, élévation accompagnée par des frissonnements. La fièvre va rester élevée pendant trois à cinq jours avec parfois une légère chute intermédiaire suivie d'une réascension réalisant le classique, mais inconstant, V grippal de TEISSIER et MENU.

- Des douleurs à type de céphalgie, lumbalgie, courbatures.

- Parfois on note une photophobie, un état saburral des voies digestives avec une langue qui reste humide, et, [illegible] souvent, une asthénie marquée.

Ainsi se présente la forme simple de la grippe, de diagnostic aisé dans sa forme épidémique, mais de diagnostic beaucoup plus difficile en dehors des épidémies car il existe une grippe endémique.

à sévir avec une virulence qui n'est pas atténuée.

exceptionnelle et presque toujours il s'ajoute un catarrhe des voies respiratoires supérieures qui se traduit par une congestion des muqueuses,

plus fréquentes portent sur l'appareil respiratoire

la dyspnée, manquent en général ou restent discrets ; il n'existe ni tirage ni cyanose.

Rarement on se trouve en présence d'un syndrome de condensation pulmonaire, parfois la clinique peut mettre en évidence un épanchement pleural associé ou non à des signes d'atteinte broncho-alvéolaire.

Devant ce syndrome grippal, avec ou sans signe stetacoustique, la radiographie pulmonaire visualisera éventuellement ce que l'oreille n'a pu entendre.

2°) Aspects radiologiques.

Les aspects radiologiques ont fait l'objet de nombreuses descriptions. Avant tout il faut insister sur le contraste qui existe entre la banalité des signes d'auscultation et la relative importance des images observées. Images qui sont parfois, en période d'épidémie, des découvertes d'examen radiologique systématique.

On peut isoler schématiquement cinq types différents pouvant se rencontrer isolément ou au contraire associés.

a) La mneumopathie hilifuge - type GLANZMAN.

Se traduit par une accentuation, des travées broncho-vasculaires, localisée au hile, ou hilifuge, réalisant des images hilio-basales.

Ces travées sont le plus souvent soulignées par des opacités floconneuses de profil et de taille variables irrégulièrement réparties le long de l'axe broncho-vasculaire.

Ces images sont fréquemment, sinon symétriques, du moins bilatérales.

b) Opacités nodulaires multiples.

Petites plages infiltratives peu denses, à limites plus ou moins nettes, de contour imprécis. Les plus souvent localisées aux bases et de façon non exceptionnelle dans les régions sous-claviculaires, posant le problème délicat d'un infiltrat tu-

berculeux évolutif ou même sequellaire.

c) Opacités systématisées.

Nettement délimitées, soit au niveau du lobe moyen, soit au sommet des lobes inférieurs sont, de loin, beaucoup plus rares. Elles se distinguent des images de pneumonie lobaire bactérienne par un aspect moins homogène et moins systématisé, n'envahissant qu'une partie du lobe.

d) Images micronodulaires diffuses.

Sont exceptionnelles. Réalisant une image de milaire pulmonaire constituée par des micronodules de densité et de taille variables, associés à une accentuation de l'image du reticulum.

e) Atteintes pleurales et réactions pleurales : une fois sur dix.

- Soit atteinte pleurale discrète caractérisée par le comblement d'un cul de sac ou une réaction de scissurite.

- Soit, mais plus rarement (0,44 % pour Cl. COURY)[8] véritable pleurésie dont le liquide est en général séro-fibreux, parfois louche, exceptionnellement hématique, et qui n'est plus particulièrement dû au virus de la grippe (MICHON - NIVIERE - LARCAN - THOMAS - STREIF) [29].

3°) Examen endo-bronchique.

Quand il est pratiqué, révèle une inflamation bronchique respectant les espérances et caractérisé par :

- l'hyperhémie.
- l'irritabilité tussigène au contact.
- l'hypersécrétion muqueuse ou muco-purulente.

La bronchographie lipiodolée enfin peut objectiver des bronchectasies transitoires signalées par BLADS et DERGAN en 1944.

C - Evolution.

L'évolution clinique de cette forme commune est spontanément favorable en une semaine avec diminution progressive de la température, de la toux. Les signes radiologiques, un peu plus tenaces, peuvent demander deux à quatre semaines pour s'effacer.

Telle est l'évolution en dehors des cas de complication par surinfection bactérienne, qui sont devenus beaucoup moins fréquents du fait de la presciption précoce et systématique d'antibiotiques ou de sulfamides.

D - Formes sévères (6).

A côté de ces formes à évolution spontanément favorable on peut isoler des formes dyspnéisantes telles que :

1) La forme asphyxique souvent observée pendant les mois d'Octobre et Novembre 1918, et que l'on peut rencontrer par cas isolés. Sa symptomatologie rappelle celle de l'œdème aigü du poumon.

2) La forme apoplectique, qui serait mieux appelée grippe hémoragique : La lésion pulmonaire engendre des hémoptysies abondantes rejetées. Cette forme est également très grave.

3) Les bronchiolites : formes propres à l'enfant, qui ont comme trait commun une détresse respiratoire souvent marquée, de survenue brutale ou rapidement progressive.

L'évolution en étant classiquement imprévisible.

- Formes suraiguës : fatales en 24 à 48 heures propres aux tout petits.
- Formes aiguës : avec rémission aux rechutes imprévisibles.

CHAPITRE IV

ETUDES EPIDEMIO-ETIOLOGIQUES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I - NOTIONS GENERALES.

L'étude épidémiologique des maladies respiratoires en dehors des grandes pandémies grippales est complexe [1, 9, 37]. Seul leur caractère saisonnier est bien établi. L'étude de WILDER [42] est particulièrement démonstrative à cet égard : le nombre de cas observés est maximum dans la période comprise entre Octobre et Avril.

A l'intérieur même de cette période il existe des fluctuations dues aux conditions climatiques elles-mêmes variables (STUART HARRIS [37]) telles que température et degré hygrométrique [40]

A côté de ces conditions climatiques intervient pour une part notoire :

- La notion de concentration géographique humaine (casernes et collectivités).
- Les tares éventuelles.
- Les facteurs immunologiques.

Avec WARD [41] et GELFAND [19] nous allons d'abord envisager les règles adoptées pour établir le rôle étiopathologique d'un virus, et qui sont, en quelque sorte "les postulats de KOCH" de la virologie.

- Les mêmes agents pathogènes doivent être isolés en plusieurs occasions de préférence au cours de petites épidémies de syndromes cliniques suffisamment caractéristiques et unimorphes.
- L'isolement de ce type viral doit être beaucoup moins fréquent chez des témoins bien portants.
- Les malades doivent faire l'objet d'investigations sérologiques qui feront la preuve de l'infection pour l'ascension du taux des anticorps neutralisants spécifiques du virus isolé.
- Le même syndrome clinique doit pouvoir être reproduit chez des volontaires.

Le virus inoculé doit pouvoir être isolé pour ne pas négliger l'existence de virus "de sortie".

Les recherches sérologiques doivent apporter la preuve de la réalité de l'infection provoquée par le virus expérimenté.

De plus WARD souligne qu'il est souhaitable de réunir deux autres critères :

- Démontrer que les symptômes cliniques présentés par les volontaires sont en rapport avec le degré d'immunité antérieure : la quantité du virus nécessaire au développement de l'infection doit être inversement proportionnelle au taux initial des anticorps neutralisants.

- Enfin préparer un vaccin dont l'injection chez des volontaires sera suivie d'effets protecteurs lors d'une inoculation d'épreuve du virus.

De tels critères du pouvoir pathogène d'un virus exigent donc, lorsque la législation permet des expérimentations suffisamment vastes sur des volontaires pour prêter à des études statistiques, des recherches longues et difficiles qui ne peuvent être que le fait d'équipes et de laboratoires de recherches virologiques.

En pratique courante, les premières règles seules, peuvent suffir à réunir un faisceau de présomptions suffisantes pour avoir valeur de preuves et de certitude pratique sur l'étiologie virale d'une maladie donnée.

Il s'agit évidemment de conditions expérimentales quasi idéales, ce qui explique que même en milieu hospitalier la preuve biologique soit difficile à apporter, comme le montrent les quelques études suivantes.

II - ETUDES DES STATISTIQUES HOSPITALIERES FRANCAISES.

A - Comme le montrait en 1966 "Les confrontations de l'Hopital Necker" sur le sujet : "Quelle est la fréquence actuelle des pneumopathies virales ?" :

1°) La statistique tirée de la clinique pneumologique de Cochin pour la période de 1961 à 1964 relève seulement neuf cas

de pneumopathies étiquetées virales sur un total de quarante malades hospitalisés au cours de la même période pour pneumopathies aiguës bactériennes.

Les critères de diagnostic sont purement sérologiques sans identification virologique directe, et rétrospectivement on ne retint comme origine virale certaine que sept observations. Les virus en cause étaient :

- 1 cas de grippe A
- 1 cas de grippe B
- 3 adénovirus du groupe APC.

2°) La clinique propédeutique de l'Hopital Broussais de 1958 à 1964 est plus étendue. Cent vingt malades ont été hospitalisés pour infections broncho-pulmonaires aiguës.

- 17 pneumopathies ont été étiquetées virales.
- 103 pneumopathies classées bactériennes.

Dans deux cas seulement le diagnostic a été fondé sur des critères sérologiques précis.

B - Dans leur étude sémiologique et statistique de deux cents cas de pneumopathies aiguës non suppurées, non tuberculeuses, AUZEPY, SARRAZIN et DEPARIS [2], en se basant sur des critères diagnostiques cliniques et sérologiques précis aboutissent aux résultats statistiques globaux suivants :

- Ces deux cents cas groupent 165 hommes (82,5 %) et 35 femmes (17,5 %).

L'étude des conditions ethniques et sociales montre que 49 des malades (24,5 %) sont des sujets originaires d'Afrique du Nord ; 8 (4 %) d'Afrique Noire.

- On doit relever l'importance du groupe des alcooliques certains : 35 cas (17, 5 %) et des grands fumeurs ($\geqslant$ 20 g par jour) ; 21 cas (10,5 %) l'association alccol-tabac étant de surcroît le fait de 15 des alcooliques précédents (7,5 %).

- L'étude des antécédents pathologiques montre que les affections cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, valvulopathies, infarctus, hypertension, blocs auriculo-ventriculaires complets) se retrouvent dans les antécédents de 8 sujets (4 %) : une gastrectomie dans ceux de 4 sujets (2 %) ; enfin 3 sujets sont diabétiques (1,5 %), 2 obèses (1 %).

- L'étude des antécédents otorhinolaryngologiques et broncho-pulmonaires montre l'incidence relativement basse des infections aiguës des voies aériennes supérieures précédant immédiatement la pneumopathie (13 cas : 6, 5% dont 3 pneumonies sur 53 ; 5 broncho-pneumopathies hilifuges sur 76 ; 5 congestions sur 69) : ceci est à souligner particulièrement en ce qui concerne les broncho-pneumopathies hilifuges dont certains auteurs anglo-saxons, à la suite de ROBERTSON [34] veulent faire des "pneumonies par aspiration" en raison de la haute fréquence de ces infections préalables dans leurs statistiques.

- La fréquence du substratum bronchique est notable (12 %), soit qu'il s'agisse de sujets faisant simplement des bronchites fréquentes (10 cas 5 %), soit d'autenthiques broncho-pneumopathies chroniques dyspnéisantes (B.P.C.D. 14 cas, 7 %).

- La notion de pneumopathie à répétition chez des sujets qui échappent en général à la catégorie précédente des bronchitiques habituels nous paraît digne d'intérêt : 12 sujets (6 %) ont fait au moins deux affections pulmonaires aiguës dans les cinq dernières années, et 8 d'entre eux ne sont pas des bronchitiques.

- Enfin on relève 7 cas ayant présenté anciennement une tuberculose pulmonaire (3,5 %), 4 cas survenant chez des asthmatiques (2 %), 4 cas où les antécédents pleuraux sont certains, enfin un cas survenant au cours d'une grande insuffisance respiratoire par scoliose très accentuée.

- L'incidence de l'âge sur les variétés de pneumopathies se manifeste ainsi :

- Au groupe des sujets d'âge "militaire" (jusqu'à 26 ans inclusivement) appartiennent 48 cas (24 %) dont 9 pneumonies, 20 congestions pulmonaires (dont une au cours d'une spirochétose) et 19 broncho-pneumonies hilifuges (dont 2 pneumonies atypiques avec agglutinines froides 1/64. 1 grippe A, 1 grippe B. 1 cas avec sérologie positive 1/80 pour l'A.P.C.).

- Au groupe des sujets de plus de 70 ans : 11 cas (5,5 %) dont 2 pneumonies (pas d'atteinte des lobes supérieurs), 7 congestions pulmonaires, 2 broncho-pneumopathies hilifigues. La classique pneumonie du sommeil du vieillard ne nous semble donc plus avoir droit de cité, comme le soulignaient récemment J. BRUN et ses collaborateurs à propos d'une statistique plus importante (4).

- Quant à la classique pneumonie de l'alcoolique, on relève pour les 35 grands alcooliques de cette statistique globale, 11 pneumonies (dont 4 du sommet), 11 congestions pulmonaires, 8 affections virales caractérisées (dont 6 grippes), 5 broncho-pneumopathies hilifuges d'étiologie inconnue. La fréquence des pneumonies du sommet chez l'alcoolique (4 sur 11) est exactement superposable à celle des atteintes des lobes supérieurs pour l'ensemble de ce groupe de pneumonies (soit 1 sur 3 environ. Cf. Infra). Il n'y a donc pas lieu de considérer la localisation au sommet comme caractéristique de la pneumonie de l'alcoolique.

- Enfin des enquêtes étiologiques sérologiques complètes ont pu être effectuées dans 72 cas surtout en période épidémique, et mettre en évidence l'étiologie dans 43 cas dont le détail est fourni dans le tableau suivant :

Enquête étiologique

Etude sérologique complète	72 cas
Ont :	
- Grippe A	21 cas
- Grippe B	5 cas
- Grippe A + B	1 cas
- APC (1/80)	5 cas
- Ornithose	4 cas
- Psittacose (contage prouvé)	1 cas
- Pneumopathie atypique avec aggl. froides (1/64)	3 cas
- Pneumopathie atypique avec aggl. froides et déviation du complément pour l'APC 1/80	1 cas
- Spirochétose ictéro-hémorragique	1 cas
	42 cas

C - BENTEGEAT J. et MARC Y. font état dans le Journal de Médecine de Bordeaux d'un bilan de 20 mois de sérologie virale pulmonaire (3).

Leur étude porte sur 500 sérums comportant rarement deux prélèvements successifs

- Grippe A	20 cas
- Grippe B	24 cas
- Grippe D	5 cas
- Adéno-virus	12 cas
- Ornithose	6 cas

La prédominance des grippes A et B se manifeste pourtant dans une période dépourvue de grande épidémie mondiale.

Ces deux types de virus sont d'ailleurs assez également répartis et intriqués dans leurs observations : Il s'agissait de cas sporadiques et non de petites épidémies plus ou moins transitoires localisées.

En ce qui concerne une relation possible entre l'âge des malades et le type de virus en cause, il semble que les jeunes enfants (moins de cinq ans) aient surtout été atteints par le virus grippal B, très peu par le virus grippal A, qui au contraire a frappé un nombre relativement élevé d'adultes.

D - L'étude faite en milieu militaire (31) sur un échantillon particulier de population, puisqu'il s'agit de jeunes recrues, mais en confrontant les résultats entre deux sites géographiques différents, a permis d'étudier de manière intéressante la valeur de la sérologie dans le diagnostic étiologique des broncho-pneumopathies non bactériennes du jeune adulte.

Cette étude a pu se faire de manière systématique sur 1047 observations :

- 324 venant de l'hopital Percy.
- 723 de l'ensemble des formations hospitalières des F.F.A. (Forces Françaises en Allemagne).

Les résultats globaux sont les suivants :

1°) Pourcentage des réactions positives récentes

	Nombre de pneumopathies	Nombre de réactions positives récentes	POURCENTAGE
Hopital Percy	324	113	35 % -( )
F. F. A.	723	284	39 %
TOTAL	1047	397	38 %

( ) Le pourcentage deviendrait de 41 % si avait été adopté (comme aux F.F.A.) pour les adénoviroses, le taux significatif de 1/64 en cas d'un seul sérum tardif.

2°) Importance des diverses étiologies.

	Hôpital Percy	F. F. A.
Adénovirus	[illegible]	48,9 %
Grippe	57,1 %	23,2 %
Ornithose	17,7 %	7,2 %
Fièvre Q	2,6 %	1,7 %
Autres agents ou associations	9 %	19 %

3°) Le tableau suivant donne les résultats globaux.

	Nombre total	Négatifs	Positifs anciens	Non significatifs	Positifs récents
Témoins	198	122 61,62%	12 6,06 %	41 20,71 %	23 11,61 %
Pneumopathies aiguës	324	133 41,05 %	19 5,01 %	65 20,06 %	113 34,9 %
Episodes pseudo-grippaux	43	13 30,23 %	0	5 11,6 %	25 58,1 %

Bien qu'il y ait une différence statistiquement significative entre les deux groupes (écart réduit - $\varepsilon = 5,8$), il n'en reste pas moins en clinique qu'un sujet présentant une pneumopathie aiguë, n'a guère qu'approximativement trois fois plus de chances d'avoir une sérologie positive récente qu'un sujet témoin.

On voit également sur ce tableau que les épisodes pseudo-grippaux en milieu épidémique ont plus de chances d'avoir une sérologie positive que les pneumopathies isolées, et ceci n'a rien d'étonnant.

III - ÉTUDE LOCALE.

L'étude locale portera sur 4 années successives de Juillet 1964 à Juillet 1968, à laquelle nous ajouterons l'enquête effectuée à l'occasion de l'épidémie de grippe A_2 Hong Kong [illegible] 1969-1970.

A - Le recrutement est celui d'un service hospitalier de médecine générale, il est donc particulièrement varié.

Pour les cas qui nous intéressent il s'agissait donc de malades hospitalisés présentant des manifestations cliniques pulmonaires sévères ou dont les conditions sociales ne permettaient pas le traitement dans le milieu de vie habituel.

B - L'enquête virologique s'est efforcée de respecter le protocole indispensable de titrage des anticorps dans deux sérums, précoce et tardif.

Les deux sérums sont travaillés en parallèle dans des techniques qualitatives et quantitatives, en utilisant systématiquement la réaction de fixation du complément en présence des antigènes : grippe A, grippe B, para-influenzae I, II, II, IV, Adénovirus, Réovirus, Ornithose, Psittacose.

Il est bien évident que lors d'hospitalisation tardive il n'a pu être pratiqué de prélèvement précoce, et nous avons dû nous contenter d'un seul prélèvement.

Les observations retenues sont celles où l'on pouvait tenir compte :

- Soit d'une augmentation significative du taux des anticorps entre les deux prélèvements précoce et tardif.
- Soit d'un taux élevé dans le cas d'un seul prélèvement en retenant les chiffres suivants :

En réaction de fixation de complément

1/40 pour grippe et adénovirus.

1/80 pour para-influezae I, II, III
V R S
Réovirus
Ornithose - Psittacose

C - Résultats.

1°) Période de Juillet 1964 à Juillet 1965.

Il a été dénombré 110 pneumopathies aiguës à l'occasion desquelles 40 sérologies ont pu être pratiquées.

13 ont été retenues comme significatives, avec deux sérologies comportant une élévation satisfaisante.

La quasi totalité est représentée par des grippes A, au nombre de 12, dont une association ou réaction anamestique avec grippe B. Le 13e cas étant une ornithose positive au 1/2000.

Ces 13 cas intéressaient 8 femmes et 7 hommes avec 4 cas âgés de plus de 70 ans et 5 cas compris entre 60 et 70, soit 50 % au-delà de 60 ans.

Ces quelques cas de grippes A ont pu être décelés dans un laps de temps très sérré : 10 cas de grippe A pendant le mois de Mars. Il s'agissait vraisemblablement d'une petite épidémie localisée.

En ce qui concerne le terrain on ne notait rien de particulier, sinon un âge relativement avancé.

2°) Période de Juillet 1965 à Juillet 1966.

Nous n'avons eu qu'un seul cas de broncho-pneumopathie, chez un sujet âgé de 66 ans, entré dans le service pour détresse respiratoire. Il s'agissait d'un VRS pour lequel nous avons trouvé les taux suivants :

1er prélèvement positif à 1/40.
2ème prélèvement positif à 1/60.

3°) Période de Juillet 1966 à Juillet 1967.

4 cas comportant :

2 grippes A - Il s'agissait de deux hommes de 80 et 28 ans ; chez ce dernier un virus herpétique a pu être isolé dans le prélèvement de gorge

1 mycoplasme
1 ornithose

4°) Période de Juillet 1967 à Juillet 1968.

Nous avons pu retenir sérologiquement 27 cas dont

- 5 cas avec une seule sérologie tardive supérieure ou égale à 1/40.
- 22 cas avec deux sérologies présentant une augmentation significative.

La répartition des germes était la suivante :

a) Nette prédominance de grippe A avec 16 cas, dont 3 associations avec :

1 Adénovirus.
1 Mycoplasme
triple association avec Parainfluenzae III et VRS

b) 4 broncho-pneumopathies à VRS avec des taux significatifs élevés.

1er prélèvement	2ème prélèvement
1/160	1/160
1/10	1/160
1/10	1/160
1/10	1/320

Dans l'un de ces cas, il a été isolé un virus herpétique dans le prélèvement de gorge initial.

Il s'agissait dans ces 4 cas d'individus âgés de plus de 70 ans.

c) 4 mycoplasmes

d) 2 para-influenzae III

e) 1 ornithose associée avec une para-influenzae

Ces 27 cas comprenaient 16 hommes et 11 femmes,

11 cas de plus de 70 ans.
5 cas de 60 à 70 ans.

soit pour cette période comme pour la période, de Juillet 1964 à Juillet 1965, 50 % des cas au-delà de 60 ans. La quasi totalité s'est trouvée dans le trimestre comprenant les mois de Décembre, Janvier, Février.

En ce qui concerne le terrain nous avons eu la surprise de trouver 7 diabétiques.

5°) Premières conclusions cliniques et étiologiques sur l'épidémie de grippe de l'hiver 1969.

A l'occasion de l'épidémie de l'hiver 1969,5 observations ont donné lieu à une enquête virologique qui a pu se faire dans de bonnes conditions de collaboration entre le clinicien et le biologiste.

Voici les résultats de cette étude :

a) Isolement du virus : 7 fois.

b) Virus Hong Kong 68. isolé 3 fois associé à :

. Cas 1 : Sérologie Grippe B

	1er prélèvement	2ème prélèvement
Cas 1 : Sérologie Grippe B	0	1/8e
Cas 2 : Sérologie Grippe A	0	1/64e
Cas 3 : Sérologie VRS	1/8e	1/16e

2) Adénovirus : isolé une fois associé à :

Sérologie grippe A	1/64e	1/32e
Sérologie Adénovirus	1/128e	1/128e

3) Herpès : isolé 3 fois associé à :

Cas 1 : Sérologie VRS	1/64e	1/8e
Sérologie Ornithose	1/32e	1/8e
Sérologie P I III	1/156e	1/32e
Cas 2 : Sérologie Grippe A	1/128e	0
Cas 3 : Sérologie Grippe A	1/256e	1/256e

En résumé, le virus A2 de Hong Kong isolé trois fois était associé une fois à un taux correspondant d'anticorps peu élevé, une fois à un taux d'anticorps non significatif pour la grippe B, et une fois à un taux d'anticorps non significatif pour le VRS. L'adénovirus isolé une fois avait une sérologie correspondante élevée associée à un taux significatif pour la grippe A (1/64e) à moins qu'on ne le considère comme une réaction anamnétique d'une infection antérieure. Le virus herpès isolé trois fois correspondait à des taux significatifs deux fois pour la Grippe A et une fois pour PI III.

b) Réactions sérologiques (déviation du complément).

(Taux retenus : 1/32e à 1/256e)

1) Grippe A (virus isolé trois fois).

Les réactions pour grippe A furent trouvées isolées 28 fois et associées 6 fois, soit 5 associations à une sérologie : Adénovirus 1 fois, VRS 1 fois, Grippe B 1 fois, PI HA2 1 fois, PI II 1 fois, 1 association à deux sérologies PI HA2 + PI II.

2) Grippe B (pas de virus isolé).

	1er prélèvement	2ème prélèvement
1 sérologie	0	1/64e

associée à une sérologie pour la grippe A (1/16e-1/128e).

3) VRS (pas de virus isolé).

	Hommes		Femmes		
1/32e	2		-		2
1/64e	1		-		1
1/128e	1		-		1
1/256e	-		2		2
TOTAL :	4	+	2	=	6

4 fois la sérologie était isolée (1/64e, 1/256e, 1/256e, 1/128e).

2 fois la sérologie (1/32, 1/32e) était associée à la grippe A (0 - 1/16e et 0-1/128e).

4) Adénovirus (virus isolé).

1 sérologie (1/128e) associée à sérologie grippe A 1 (1/64e).

5) Ornithose.

3 réactions sérologiques associées :

1) 1/32e + PI III à 1/256e. 2) 1/256e + PI II à 1/64e).
3) 1/128e + grippe A 1/256e + PI HA2 1/128e.

Compte tenu des taux élevés aux différentes sérologies, il semble probable qu'il y eut infection concommittante en particulier pour le cas 3 dont les sérologies étaient antérieurement négatives.

6) PI HA2 (pas de virus isolé).

6 sérologies positives : 2 fois isolément (1/32e, 1/32e), 4 fois en association : 1 fois (1/128e) avec grippe A (1/256e), 1 fois (1/256e) avec grippe A (1/256e) + PI II (1/64e), 1 fois (1/64e) avec VRS (1/256e), 1 fois (1/128e) avec PI HA2 (1/128e), + ornithose (1/128e).

7) Para-influenzae II (pas de virus isolé).

3 sérologies positives en association : 1 fois (1/64e + ornithose (1/256e), 1 fois (1/64e) + PI HA2 (1/256e), 1 fois (1/256e) + grippe A (1/256e).

8) Para-influenzae III (pas de virus isolé).

1 sérologie positive (1/256e) associée à VRS (1/64e) + ornithose (1/32e).

Il est probable que dans un certain nombre de cas les associations sérologiques correspondaient à des réactions anamnestiques avec reprise d'anticorps à l'occasion d'une infection virale, et dans certains cas, les taux concommittants élevés semblent pouvoir être interprétés comme le témoignage d'infection simultanées polyvirales.

D - Tableaux récapitulatifs.

Nous avons réuni dans les tableaux IV et V les résultats concernant les quatre années de Juillet 1964 à Juillet 1968.

Sur le tableau V en regroupant la totalité des cas pour ces quatre années, pour 526 sérologies pratiquées on observe 45 sérologies positives, soit un pourcentage de l'ordre de 9 %.

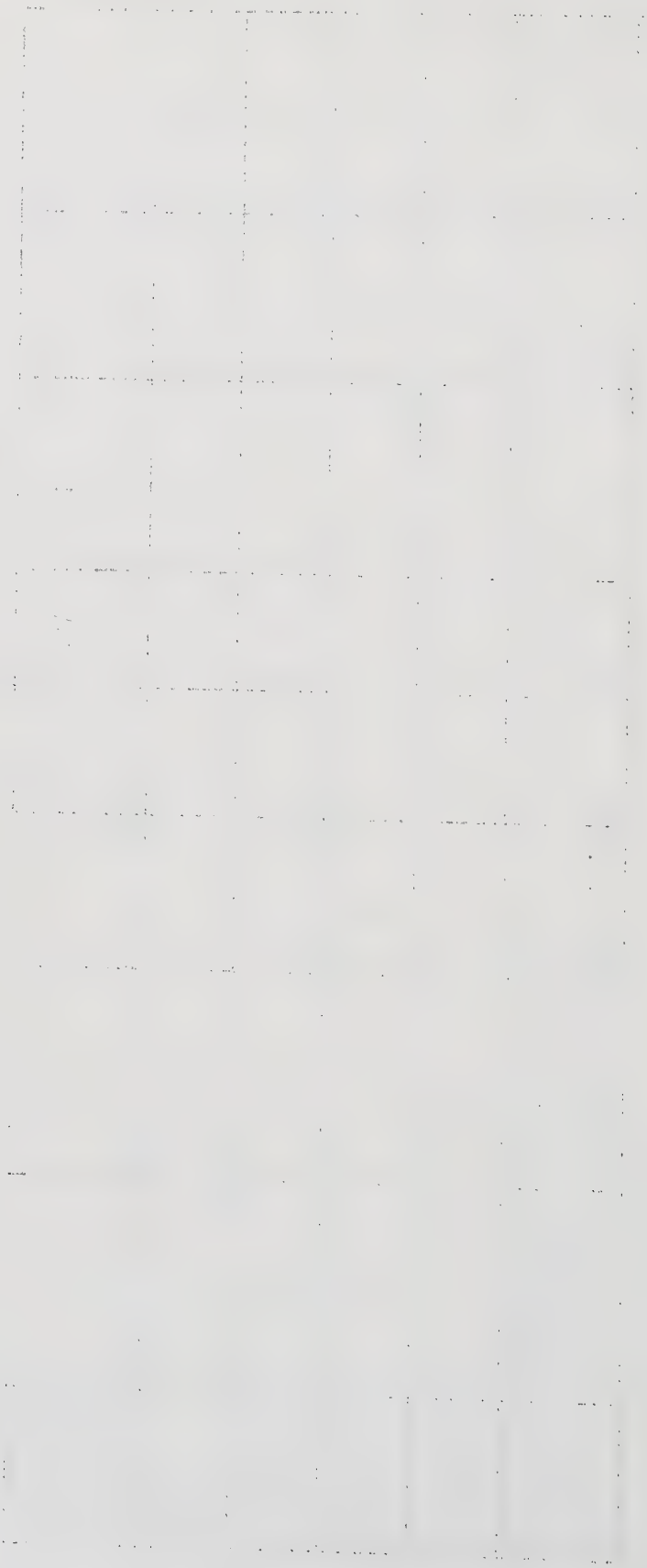
Ages des sujets hospitalisés

Age / Période	15 à 25	25 à 35	35 à 45	45 à 55	55 à 65	65	Femmes	Hommes
64/65	2	0	0	1	1	1	0	5
65/66	1	0	0	0	1	1		1
66/67	1	1	0	1	0	1	3	1
67/68	3	1	2	2	6	10	11	14
70	6	5	9	8	21	16	30	35
Résultat global pour 4 années	12 %	7 %	11 %	12 %	11 %	47 %	54 %	46 %

T A B L E A U V

Répartition des germes

Période	Nombre de sérologies effectuees	Nombre de sérologies positives	Nb S.E. Nb S.P.	G A_1	VRS	Mycoplasme	Ornithose	Para III
64/65	[illegible]	13	3	12	0	0	1	0
65/66	72	[illegible]	72	0	1	0	0	0
66/67	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0	1	1	0
67/68	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4	1	2
Total sur [illegible] années	[illegible]	[illegible]		30 66%	5 11%	5 11%	3 6%	2 2%



C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-

L'individualisation du syndrome "broncho-pneumopathie non bactérienne" sur le plan clinique, et la possibilité d'en reconnaître et d'en identifier l'agent "responsable", nous a incité à étudier leur fréquence de survenue ainsi que la possibilité de diagnostic biologique, dans la pratique d'un service de médecine générale.

Après le rappel des agents responsables et de leurs classifications, de leur mécanisme pathogénique, nous précisons les critères de diagnostic, tant cliniques que radiologiques, parfaitement connus, et nous rappelons les méthodes virologiques de diagnostic.

Nous avons ensuite étudié les données statistiques, établies dans un milieu hospitalier français, que nous avons consultées, concernant l'étiologie des broncho-penumopathies non bactériennes.

Nous exposons enfin nos propres observations qui portent sur quatre années, de Juillet 1964 à Juillet 1968, et sur l'épidémie grippale de l'hiver 1969.

Nous remarquons l'extrême variabilité du nombre de cas suivant les différentes années, puisque nous avons observé :

- 13 cas de Juillet 1964 à Juillet 1965.
- 1 cas de Juillet 1965 à Juillet 1966.
- 4 cas de Juillet 1966 à Juillet 1967.
- 27 cas de Juillet 1967 à Juillet 1968.
- 55 cas pour la période d'épidémie de fin 1969 due au virus A_2 de Hong Kong.

Pour les deux années 1964-1965 et 1966-1967 où nous avons les nombres les plus élevés, ces résultats semblent également dus à une épidémie locale de virus A.

La majorité des cas se trouvent groupés sur un court laps de temps, ce qui montre bien que, si la grippe endémique existe, elle n'occasionne que peu d'hospitalisation.

En ce qui concerne la répartition des germes, VRS et Mycoplasma Pneumoniae ont dans notre étude une fréquence égale, de l'ordre de 10 %.

En ce qui concerne le terrain, nous avons été frappé par la prépondérance des sujets âgés parmi les intéressés : 50 % ont plus de 65 ans.

L'homme est touché aussi souvent que la femme.

Sur le plan pratique, il ressort que, l'arbre respiratoire n'ayant qu'un nombre limité de modes de réaction aux différentes agressions qu'il subit, de très nombreux agents aboutissent à l'extériorisation de syndromes cliniques semblables.

Ceci explique la fréquence relativement peu élevée des cas où la sérologie apporte un diagnostic positif, malgré l'amélioration de l'application des techniques de prélèvement, la mise en oeuvre de culture sur milieux spéciaux et de techniques sérologiques spécifiques.

Les formes idopathiques représentent encore environ 50 % des pneumonies atypiques dans les statistiques les plus complètes, incluant l'agent d'Eaton.

Vu, le Président de Thèse, M. DROPSY

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Reims,

M. EZES

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - ARMSTRONG J.A. - PEREIRA H.G. - VALENTINE R.C.
Morphology and growth of VRS in cells culture.
Nature, 1962, 22, 1179.

2 - AUZEPY Ph.-SARRAZIN A. - DEPARIS H.
Etude sémiologique et statistique de 200 cas de pneumopathies aiguës non suppurées non tuberculeuses.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1964, 115, 1151, 1180.

3 - BENTEGEAT J. - MARC Y.
Journal de Médecine de Bordeaux - 1963, 10, 1495.

4 - BRUL J. - RIFFAT G. - FISCHER L.
Les pneumopathies infectieuses aiguës des sujets âgés : formes actuelles et difficulté de leur thérapeutique.
Rev. Prat. 1963, XIII, 275.

5 - CATHALA F.
Techniques de la virologie
Rev. Prat. XVI, 789-805.

6 - CHAMBATTE C. - LAABAN J. - LEDEDENTE A. - KERMAREC J.
Pneumopathies grippales de l'adulte.
Revue de tuberculose et de pneumologie, 1963, 27, n° 7-8 p. 731.

... / ..

7 - CHANOCK R.M. - HAYFLICK L. - BARILE M.F.
Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO.
Proc. Nat. Acad. Sci. (1962, 48, 41).

8 - COURY Ch. - SAFAR M.
Les pneumopathies aiguës non tuberculeuses, virales et bactériennes.
Rev. Prat. Avril Juin 1964 - pages 1195-1209.

9 - CRAMBLETT H.G.
Viral respiratory illnesses of infants and children.
Bact. Rev. 1964 - 28 - 4 - 431.

10 - DEPARIS M. - MANIGAND G. - AUZEPY Ph.
Pneumopathies aiguës non suppurées.
Les cahiers Baillière
Généralités et classification des pneumopathies atypiques.
p. 51-52.

11 - DOMART A. - NENNA A. - MODAI J.
L'ornithose.
Rev. Prat. 1964, 14, 9, 1133.

12 - DUJARRIC de la RIVIERE
Etiologie et prophylaxie de la grippe.
Paris 1929 - Masson Editeur.

13 - DUMAS J.
Le genre Rieksttsia in bacteriology
Flammarion 857.

14 - EATON M.D.
Action of aureomycin and chloromycetin on the viruses of primary atypical pneumonia.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1950, 73, 34.

... / ..

15 - EATON M.D. - MEIKLE J.G. - VAN HERRICK W.
Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. A filterable agent transmissible to cotton-rats, hamsters and chick embryo.
J. Exptl. Med. 1944, 649.

16 - EVANS A.S.
Adenovirus infection in children and young adult with comments on vaccination.
New Engl. J. Med. 1961, p. 765.

17 - EVANS A.S. - BROBST M.
Bronchitis, pneumonitis and pneumonia in University of Wisconsin students.
New Engl. J. Med. 1960 - 265 - 401.

18 - FASQUELLES.
Elements de virologie médicale.
Ed. Med. Flammarion 1961.

19 - GELFAND H.M.
The occurence in nature of the Coxsackie and echo-viruses
Prog. Med. Virol. 1961 - 3 - 193.

20 - GERMAIN P.
Bronchopneumopathies non bactériennes.
Rev. Med. du Nord-Est - Mai 1964 - p. 79.

21 - GERMAIN P. - REMY G. - GERARD - DEVILLE J. - GIRARD P.
Société médicale de Reims - 10 Février 1970.

22 - HANNOUN Cl.
Virologie science moderne.
Monographies Choay - 4 - 613.

... / ..

23 - HAYSLETTE - KAYE.

Endemic influenza serologic evidence of continuing and subclinical infection in disparate populations in the post endemic period.
Ann. Rev. of Resp. dis. 1962 - 85 - 1.

24 - HERS J.F. Ph.

Fluorescent antibody technic in respiratory viral diseace.
Ann. Rev. Resp. Dis. 1963 - 88 - 316.

25 - KREIS.

Notions nouvelles sur les pneumopathies à virus.
Revue de tuberculose et de pneumologie, 1963 - 27, 78 - 713-714.

26 - LE QUANG SANG.

Diagnostic biologique des bronchopneumopathies virales.
Rev. tub. pneum. 1963 - 27 - 750.

27 - LWOFF.

The concept of virus
J. Gen. Microbiol. 1957 - 17 - 239 - 258.

28 - LWOFF.

The viruses
Acad. Press. 1959 - 2 - 196.

29 - MICHON - NIVIERE - LARCAN - THOMAS - STREIFF.

Les épanchements pleuraux d'origine virale.
A propose de 45 observations.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1959 - 75 - 33.

30 - MOULDER J.W.

The psittacosis group as bacterie.
J. Niley and Sons Ed. New York - 1964.

... / ..

31 - PERNOD J. - KERMAREC J. et Coll.

Valeur de la sérologie dans le diagnostic étiologique des pneumopathies aiguës non bactériennes de l'adulte.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris - 1968 - 119 - n° 9
p. 807-819.

32 - PETITJEAN R. - DUCLOUX G. - MERMET J. et RACHAIL M.

Pneumopathies aiguës virales - Analyse nosologique d'un groupe de 130 pneumopathies aiguës non tuberculeuses.
"Poumon et Coeur" 1961 - 17 - 367-383.

33 - PILETCH.

Structure et classification actuelle des virus.
Semaines des hopitaux 1965 - 3 - 3070.

34 - ROBERTSON Ph.W. - FORGAN MORLE KF.D.

An explanation of the "primary atypical pneumonia" syndrom.
Brit. Med. J. 1951 - 2 - 994-998.

35 - ROSEN L.

Technology for rapid identification of virus isolates.
Am. Rev. Resp. Dis. 1963 - 88 - 313.

36 - SOHIER R.

Diagnostic des maladies à virus.
- infection à agent Eaton p. 423.
- infection des virus basophiles p. 455.
Flammarion Ed. 1964.

37 - STUART HARRIS C.H.

Viruses of diseaces of respiratory tract.
Brit. Med. J. 1962 - 5309 - 869.

... / ..

38 - TOURNIER M.P.

"Quelle est la fréquence actuelle des pneumopathies virales ?".
La Presse Médicale 1966 - 74, n° 17 883.

39 - TURIAF.

Diagnostic clinique radiologique et biologique des pneumopathies atypiques.
Rev. Prat. 1954 - IV - 1441-1450.

40 - TYRRELL D.A. - BYNOE M.L.

Some further virus isolations from common colds.
Brit. Med. J. 1961 - I - 393.

41 - WARD T.G.

Viruses of respiratory tract.
Prog. Med. Vir. 1959 - 2 - 203.

42 - WILDER C.S.

Acute respiratory illness reported to the U.S. National Health survey during 1957 to 1962
Am. Rev. Resp. Dis. 1963 - 88 - 14.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 3

I - Entité anatomo-clinique et biologique 3
II - Fréquence actuelle des broncho-pneumopathies 4

CHAPITRE I - LES AGENTS RESPONSABLES 5

I - Les virus vrais 6

A - Classification biologique 7
B - Classification clinique 7

II - Les agents non viraux non bactériens 11

A - Classification biologique 11
B - Classification clinique 12

CHAPITRE II - CRITERES DIAGNOSTIQUES 13

I - Critères cliniques et radiologiques 14
II - Critères biologiques 15

CHAPITRE III - LES BRONCHO-PNEUMOPATHIES NON BACTERIENNES 18

I - Rappel historique sur le virus de la grippe 19
II - Clinique de la Broncho-pneumopathie non bactérienne 20

A - Mode de début 20
B - Atteinte broncho-pulmonaire 21
C - Evolution 24
D - Formes sévères 24

CHAPITRE IV - ETUDES EPIDEMIO-ETIOLOGIQUES 25

I - Notions générales 26

II - Etudes des statistiques hospitalieres françaises 27

III - Etude locale 34

A - Recrutement 34

B - Enquête virolcgique 34

C - Résultats 35

D - Tableaux récapitulatifs 41

CONCLUSIONS 45

SERMENT D'HIPPOCRATE

-:-:-:-:-:-:-:-

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.